

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-143855

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)6月6日

C 07 D 213/02
A 61 K 31/425
31/44ABN
ABN

6971-4C

7375-4C

7375-4C※審査請求 未請求 発明の数 2 (全14頁)

⑯ 発明の名称 低級アルキルスルファモイルアミン類、その塩およびその用途

⑰ 特 願 昭62-299876

⑱ 出 願 昭62(1987)11月30日

⑲ 発 明 者 横 山 恵 一 山口県岩国市御庄2丁目103番9号
 ⑲ 発 明 者 北 原 巧 広島県大竹市御園1丁目3番4号
 ⑲ 発 明 者 加 藤 穂 慈 山口県玖珂郡和木町和木3丁目5番3-4号
 ⑲ 発 明 者 神 谷 譲 二 千葉県茂原市東郷2141番地
 ⑲ 発 明 者 吉 原 寛 治 千葉県茂原市町保90番地の1
 ⑲ 発 明 者 石 井 正 昭 千葉県茂原市東郷2142番地
 ⑲ 出 願 人 三井石油化学工業株式 東京都千代田区霞が関3丁目2番5号
 会社
 ⑲ 出 願 人 三井製薬工業株式会社 東京都中央区日本橋3丁目12番2号
 ⑲ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉 外1名
 最終頁に続く

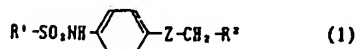
明 細 書

1. 発明の名称

低級アルキルスルファモイルアミン類、その
塩およびその用途

2. 特許請求の範囲

1. 下記式(1)



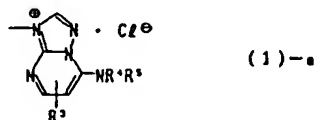
ここで、 R^1 は低級アルキル基であり、

Z は $-\text{C}-$ 又は $-\text{CH}-$ であり、

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \quad \text{又は} \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{CH} \end{array}$$

そして

R^2 は下記式(1)-a:



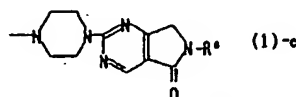
ここで、 R^1 、 R^2 および R^3 は互に独立

水素原子又は低級アルキルである、

下記式(1)-b

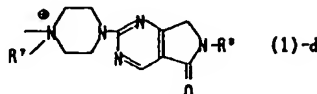


下記式(1)-c



ここで R^4 は水素原子又は低級アルキル
である、

下記式(1)-d

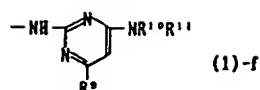


ここで R^1 および R^2 は互に独立に水素原
子又は低級アルキルである、

下記式(1)-e

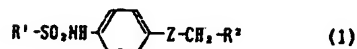


および下記式(1)-f



ここで、 R^2 、 $R^{1'}$ および R^{11} は互に独立に水素原子又は低級アルキルである、
で表わされる基よりなる群からえられた基である、
で表わされる低級アルキルスルファモイルアミン類又はその薬学的に許容される塩類。

2. 下記式(1)



ここで、 R^1 は低級アルキル基であり、

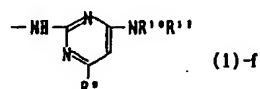
Z は $-\text{C}(=\text{O})-$ 又は $-\text{CH}(\text{OH})-$ であり、

そして

R^1 は下記式(1)-a:



および下記式(1)-f

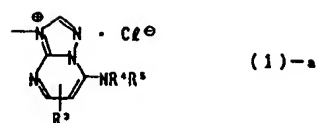


ここで、 R^2 、 $R^{1'}$ および R^{11} は互に独立に水素原子又は低級アルキルである、
で表わされる基よりなる群からえられた基である、
で表わされる低級アルキルスルファモイルアミン類又はその薬学的に許容される塩類を有効成分として含有する抗不整脈剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

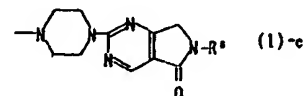
本発明は一般式(1)で表わされるアミン類又はその薬学的に許容される塩類とその用途に関する。更に詳しくは、一般式(1)で表わされるアミン類



ここで、 R^2 、 R^1 および $R^{1'}$ は互に独立に水素原子又は低級アルキルである、
下記式(1)-b

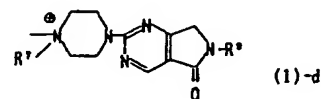


下記式(1)-c



ここで R^2 は水素原子又は低級アルキルである、

下記式(1)-d



ここで R^1 および $R^{1'}$ は互に独立に水素原子

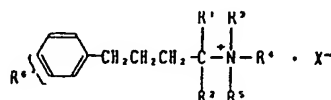
又はその薬学的に許容される例えばその医薬上許容される酸付加塩及びそれを有効成分として含有する動物の心臓疾患、特に不整脈、心筋梗塞、狭心症、心不全等の治療及び予防に有用な薬剤に関する。

[従来の技術及び発明が解決しようとする問題点]

心臓の収縮運動の規則性の乱れを不整脈という。治療対象となる不整脈は、心拍出量低下が著しく全身の虚血を惹起せしめるもの、より重篤な不整脈へ悪化する危険のあるもの及び自覚症状の強いものがあげられる。不整脈の治療は薬物療法が中心であり、これまで多くの抗不整脈剤が臨床応用されてきた。

従来、抗不整脈剤に関し、下記の提案がなされている。

米国特許第4,289,787号明細書には、下記式



ここで、 R' は水素原子又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R'は水素原子又はC₁~C₃アルキルであり、

R^2 は C_1 、 $\sim C_1$ 、アルキル又はフェニル C_1 、 $\sim C_1$ 、アルキルであり、

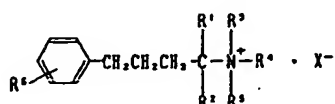
R'はC₁~C₄アルキルであり、

R'はC₁~C₁₀アルキルであり、

Rは水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、C、 \sim C、アルコキシ又はC、 \sim C、アルキルであり、そして

Xは治療的に許容されるアニオンである、
で表わされる化合物、および同化合物が抗不整脈
薬剤として使用されることが開示されている。

特開昭59-98040号公報には、下記式



ここで、 R' は水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^2 は水素又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

を渡わし；

R^1 、 R^2 、 R^3 はH又はC、 \sim C、直鎖アルキルであり；

R', R''はH、ハロゲン、OH、低級アルキル、低級アルコキシ、CN、NO₂、カルバモイル、・・・・・・を渡すか又はR'とR''は環Aの隣接炭素原子上で一緒になって、チレンジオキシを渡す；

R'はH、ハロゲン、OH、C₁~C₈直鎖アルキル、・・・を被わし；

Aはフェニル、フラニル、ピリジニル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、前記のもの、ベンゾ誘導体又はチアジアゾリルを表わす；

n は $0 \sim 2$ 、 p は $0 \sim 5$ 、 t は $1 \sim 5$ の整数であり；

Yはノチレン、ヒドロキシノチレン、アリールノチレン、・・・・・・を扱わし；

Z⁻ はハライド、トシレート、スルフェート、ホスフェート、ノタンスルホネートを要す、

R^2 は $C_1 \sim C_7$ アルキル又はフェニル $C_1 \sim C_7$ アルキルであり、

R'はC₁~C₈アルキルであり、

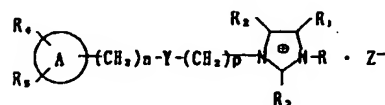
R'はC₁~C₁₀アルキルであり、

R° は放射性ヨウ素原子であり、そして

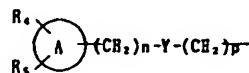
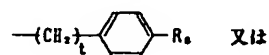
X^- はアニオンである、

で表わされる、放射性ヨウ素を含む第4級アンモニウム塩および該アンモニウム塩がイメージング剤、特に心臓診断用のイメージング剤として有用であることが開示されている。

特開昭60-38366号公報には、下記式

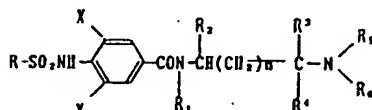


ここで、RはC₁~C₁₂の直鎖又は分岐鎖アルキル、シクロアルキル(低級)アルキル、



で表わされる4級塩及びこの4級塩と芳香族ジカルボン酸との分子化合物、並びにこれらの化合物を含有する抗不整脈剤が開示されている。

特開昭60-209559号公報には、下記式



ここで、Rは低級アルキル、・・・であり；

X, X_1 は H 又はハロゲンであり;

R₁はH、低級アルキル、・・・を被わし:

R₁はH、低級アルキル、・・・を表わし；

R₃、R₄はH、低級アルキル、・・・を被わ
し；

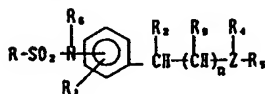
R₁、R₂はH、低級アルキル、・・・である
か又は一緒に4～6環員の飽和複素環を形成
し、該環は1つ以上のメチル基により置換さ
れているか又は場合により-O-又は-S-
O₂

R_1 は・・・フェニルにより置換された低級アルキルであつてもよく、

n は0、1、2である、

で表わされる置換スルホンアミドベンズアミド又は薬学的に許容しうるその塩、並びにこれらの化合物の抗不整脈剤としての使用が開示されている。

特開昭60-239458号公報には、下記式



ここで、 n は0～4の整数であり、

Z はN又は $R_5-N^+X^-$ (X^- は医薬上許容されるアニオン、 R_5 は $C_1 \sim C_3$ アルキル)であり、

R_1 はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 NR_6 、 R_6 (R_6 、 R_6 はH又は $C_1 \sim C_3$ アルキル)、 NO_2 、 CF_3 又は $C_1 \sim C_3$ チオアルキルであり、
 R は $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_5 \sim C_7$ シクロアルキルであり、

的に使用されている。

心筋細胞が静止状態から、刺激を受け、興奮し、再び静止状態に戻るまでの、一連の膜電位変化を活動電位といい、活動電位が発生してから静止状態に回復するまでの時間を活動電位持続時間(action potential duration、以下APDと略記する)という。活動電位発生直後あるいは発生中心部を再興奮させることはできない。これは不応性とよばれる。大きな刺激によつても興奮を惹起できない期間を有効不応期(effective refractory period、以下ERPと略記する)という。この不応期と活動電位の持続とは密接な関連がある。

クラスIに属する抗不整脈剤は、ナトリウムチャネル抑制剤であり、そのAPDとERPに対する作用機序によりIa、Ib及びIcに細分類されている。IaはAPDとERPを延長させる薬剤で、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミドなどがある。IbはAPDとERPを短縮させる薬剤で、リドカイン、メキシレチンなどがある。IcはAPDとERPが不変の薬剤でフレカイナ

R_2 はH又はOH(但し n が0の場合はH)であり、

R_3 と R_4 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル又はNと一緒になつて1個のN原子を有する $C_5 \sim C_7$ の飽和複素環基を形成する、

R_5 はH又はメチルであり、そして

R_6 はH又は $C_1 \sim C_3$ アルキル(但し0又は1個の R_6 がアルキル)である、

で表わされる化合物および Z がNおよび/または R_1 がNR、 R_5 の場合の医薬上許容されるその鹽付加塩、並びにこれらの化合物の抗不整脈剤としての使用が開示されている。

抗不整脈剤は、心筋細胞膜の各種イオンチャネルに結合し、それらの膜透過性を変えることにより、膜内外の電位差(膜電位)に及ぼす作用の違いによつて分類されている。この、抗不整脈剤の電気生理学的特徴にもとづいてクラスI、II、III及びIVとして各種抗不整脈剤が、ボーンウィリアムス(Vaughan Williams)により分類され、一般

イドなどがある。

クラスIIに属する抗不整脈剤は、交感神経緊張抑制剤であり、多くの β -ブロッカーがこれにあたる。クラスIIIに属する抗不整脈剤は、APDとERPを著明に延長させる薬剤であり、アミオダロン、ブレッリウム、ソグロールなどがこれに属するが、本邦では未だ上市されていない。クラスIVに属する抗不整脈剤はカルシウムチャネル抑制剤であり、ベラパミル、ジルチアゼム、ニカルジピンなどがこれに属する。

心臓の興奮は洞結節からプルキンエ線維に至るまでの刺激伝導系を次々と伝わり、心房と心室を収縮させる。この刺激伝導系が異常をおこし、興奮伝導が旋回することをリエントリー(re-entry)という。興奮旋回が1回で終われば期外収縮、連続すると頻拍となり、同時にあちこちでリエントリーがおこれば、粗動、細動ともなる。

APDとERPを著明に延長させる薬剤は、このような心室性期外収縮、頻拍及び心室細動等を抑制または予防できうことが示唆されている[7

ニユアル・レポー・イン・メデイシナル・ケミストリー(Annual Reports in Medicinal Chemistry, H. J. Hess; Ed., Academic Press, New York, N. Y.)第18巻、第11号(1983年)のジエイ・トミスら(J. Thomas et al)の総説を参照]。クラスⅢ抗不整脈剤はこれに合致する薬剤であり、他剤無効あるいは重篤な心室性不整脈の治療及び予防に有用であるが、クラスⅠ、Ⅱ及びⅣの抗不整脈剤、特にクラスⅠ抗不整脈剤の研究・開発に比べて、その研究は遅れている。

従来知られているクラスⅢの抗不整脈剤としてはクロフィリウム(clofilium、特開昭54-95520号、特公昭62-14538号、USP Appl. 861789(1977)、Eur. Pat. Appl. 2604(1979))、ノルペロン(nelpezone)、ノオベンチン(neobentine)、ピルメノール(pirmenol)及び前記のアミオダロン、ブレチリウム、ソタロールがあるが、これら薬剤の中にはクラスⅠ作用の強いものもある。また実際に臨床

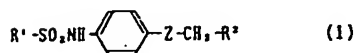
応用されているものは後三者にすぎない。その理由としてはこれら薬剤の多くは、毒性が強く、組織への移行が悪いこと、有効濃度で心機能の抑制が他方で現われること、好ましくない中枢性などの副作用が発現することなどがあげられよう。またこれらの化合物の物性上の問題から経口投与が可能でないことはその臨床適応を妨げている。前記の臨床応用されている薬剤も、多かれ少なかれ上記の種々の問題点を有している。

【問題点を解決するための手段】

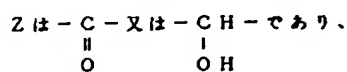
本発明者はかかる問題点に鑑み、新たな有用なクラスⅢ抗不整脈剤を開発すべく、鋭意探索した結果、下記一般式(1)で表わされる文献未載の新規化合物が極めて好適な生物活性、即ちイヌにおいてAPDとERPを著明に延長させ、また各種不整脈モデルで抗不整脈作用を発現することを示し、本発明の目的に合致する薬物であることを明らかにし、本発明を完成した。

すなわち、本発明によれば、

下記式(1)

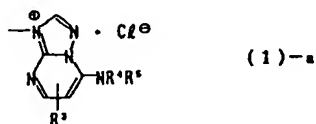


ここで、 R^1 は低級アルキル基であり、



そして

R^2 は下記式(1)-a:



ここで、 R^3 、 R^4 および R^5 は互に独立

水素原子又は低級アルキルである、

下記式(1)-b



水素原子又は低級アルキルである、

で表わされる基よりなる群から選ばれた基である、

で表わされる低級アルキルスルファモイルアミン

類又はその薬学的に許容される塩類、および

かかる本発明の新規化合物を有効成分として含有する抗不整脈剤、

が提供される。

上記式(1)において、 R^1 は低級アルキルである。低級アルキルは好ましくは1-4の炭素数を有する。低級アルキルは直鎖状であつても、分岐鎖状であつてもよい。低級アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、等を挙げることができる。

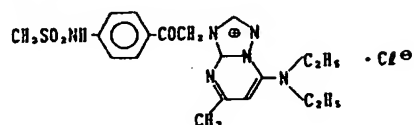
式(1)中、 Z は $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ 又は $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{CH}}}-$ である。

さらに、式(1)中、 R^2 は上記式(1)-a、(1)-b、(1)-c、(1)-d、(1)-eおよび(1)-fで表わされる基よりなる群から選ばれた基である。式(1)-a中の R^3 、 R^4 、 R^5 、式(1)-c中の R^4 、式(1)-d中の R^3 、 R^4 および式(1)-f中の R^3 、 R^4 、 R^5 は、いずれも、互に独立に、水素原子又は低級アルキルである。低級アル

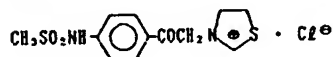
キルとしてはR'について上記したと同じものを挙げることができる。

上記式(1)で表わされる低級アルキルスルファモイルアミン類としては、例えば

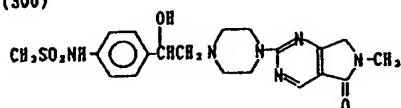
(100)



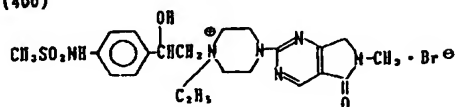
(200)



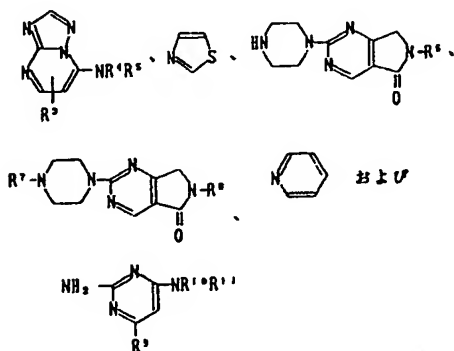
(300)



(400)



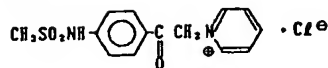
で表わされるアルキルスルホン酸アニリドの4-クロルアセチル化物に、下記式



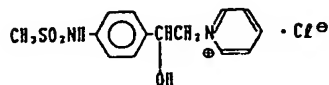
よりなる群から選ばれた相当するヘテロ環化合物を求核付加反応させることにより製造することができる。

上記クロルアセチル化物は相当するアルキルスルホン酸アニリドとクロルアセチルクロリドとからフリーデルクラフツ反応により製造することが

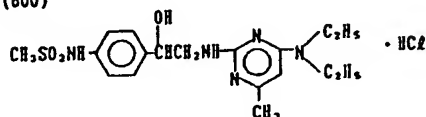
(500)



(502)



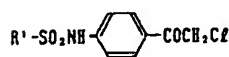
(600)



等を挙げることができる。

上記式(1)の化合物は、それ自体公知の方法によつて製造することができる。すなわち、上記式

(1)においてZが $\text{O}=\text{C}-$ である化合物は、下記式



ここで、R'の定義は上記に同じである。

できる。また、求核置換反応は、クロルアセチル化物1モル当り1~10モルのヘテロ環化合物をアセトニトリルの如き非プロトン性不活性有機溶媒中で例えば50~100℃の温度に加熱することによつて実施されるがこのとき無機塩基として炭酸ナトリウム炭酸カリウムなどを加えてもよい。

また、一般式(1)において、Zが $\text{O}=\text{C}-$ である化合物は、上記の如くして得られたZが $\text{O}=\text{C}-$ である化合物を、それ自体公知の方法で選択的に

接触還元するか又は LiAlH_4 の如き還元試薬で還元することによつて製造することができる。

前記のように本発明の一般式(1)の化合物は著明なAPDとERPの延長作用を有するクラスⅢタイプの抗不整脈剤として価値ある化合物であり、各種不整脈モデルで抗不整脈作用を発現する。また一般式(1)の化合物のあるものは、クラスⅠタイプの抗不整脈剤が有する心筋活動電位の最大立ち上がり速度(\dot{V}_{\max})の抑制作用も併わせ持つが、

他の化合物はこの \dot{V}_{max} の抑制作用を持たない純粋なクラスII抗不整脈剤である。このように一般式(1)の化合物は価値ある抗不整脈作用を有し、不整脈を惹起するかあるいは惹起しうる虚血性心疾患、心筋梗塞、狭心症、心筋症、弁膜症、高血圧性心疾患、心不全などの治療及び予防に用いられる。

また本発明化合物のあるものは、降圧作用、 β -ブロッキング作用、強心作用、徐脈作用があり高血圧症、心不全などに適応が期待される。

一般式(1)の化合物は、通常医薬組成物の形で用いられ、経口、皮下、筋肉内、静脈内、十二指腸内、鼻内、眼膜、舌下、皮膚透過および直腸経路といった種々の経路により動物に投薬される。

本発明は製薬的に許容される担体と活性成分としての一般式(1)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含有する製薬調合物を包含する。薬学的に許容される塩には、例えば酸付加塩が包含される。

一般式(1)の薬学的に許容しうる塩類としては、

ピロリドン、トラガカントゴム、セラチン、シロップ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、安息香酸ナトリウム、メチルヒドロキシ安息香酸エステル、プロピルヒドロキシ安息香酸エステル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、不活性なポリマー類、水または鉱油、注射用に許容できるビーナツツオイル、さらにグリセライドのような溶剤基剤などである。

固体または液体組成物のいずれも、上記のような充填剤、結合剤、滑沢剤、潤滑剤、崩壊剤、乳糖および懸濁剤、保存剤、甘味剤あるいは芳香剤などを含み得る。本組成物は、また患者に投薬の後、活性成分が急速に、持続的にまたは遅延的に放出されるように処方することができる。

経口投与の場合、一般式(1)の化合物は、担体および稀釈剤と混合され、錠剤、カプセル剤などの形にされる。非経口投与の場合、活性成分は10%以下の糖漿溶液、等張食塩水、無菌水あるいは類似の液体に溶解され、静脈内に点滴または注射により、あるいは筋肉内注射により投与される

例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、ノタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩などの薬学的に許容しうるアニオンを含む非毒性酸付加塩を形成する酸から形成される塩類もしくはそれらの水和物を含む。

本発明の組成物は、例えば錠剤、カプセル、散剤、顆粒、トローチ、舌下錠、カシエー、エリキシル、乳濁液、溶液、シロップ、懸濁液、エアロゾル、軟膏、点眼液、無菌注射器、成形パップ、テープ、軟質および硬質ゼラチンカプセル、坐薬および無菌包装粉末などの形にすることができる。製薬的に許容される担体の例は、乳糖、ぶどう糖、蔗糖、ソルビトール、マンニトール、とうもろこし澱粉、結晶セルロース、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルジネート、クイ酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニル

ベックバイアルまたはアンプルに密封される。有利には溶解補助剤や局所麻酔剤、保存剤および緩衝剤も媒体中に含めることもできる。安定性を増すためには、本組成物をバイアルやアンプルに注入した後に、凍結乾燥することも可能である。非経口投与の他の場合としては軟膏剤、パップ剤として経皮的に投与される製剤がある。この場合成型パップやテープ剤が有利である。

本組成物は単位投薬量形状あたり1 μ gないし1g、より一般的には10 μ gないし500mgの活性成分を含有する。

一般式(1)の化合物は広い投薬量範囲にわたって有効である。たとえば、一日あたりの投薬量は普通、0.1 μ g/kgないし100mg/kgの範囲に入る。実際に投与される化合物の量は、投与される化合物によりまた個々の患者の年齢、体重、反応、患者の症状(たとえば不整脈の場合、不整脈の種類及び強さなど)の程度、投与経路等により、医師及び獣医により決定される。従つて上記の投薬量範囲は本発明の範囲を限定するものではない。

一日の投薬回数は1～6回、通常1～4回が適当である。

一般式(1)の化合物は、それ自体で有効な抗不整脈剤であり、また虚血性疾患、心筋梗塞、狭心症、心不全などの治療剤、予防剤であるが、必要により1種または数種の他の同効薬との組合せによっても投薬できる。そのような付加的な薬剤として、例えばジビリダモール、硝酸イソソルビド、モルシドミン、トラビジル、ニコランジル、ニトログリセリン、四硝酸ペンタエリスリトール、塩酸エタフェノン、塩酸オキシフェドリン、塩酸トリメタジジン、塩酸ジラゼブ、カルボクロニンなどの血管拡張剤；塩酸ジルチアゼム、塩酸ペラバミル、ニフェジピン、ニカルジピンなどのカルシウム拮抗剤；ジギトキシン、ジゴキシン、ラナトシド、アムリノン、ミルリノンなどの強心剤；トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、フロセミド、フメタニド、ノフルシド、トリアムテレン・クロファエナミド、スピロラクソンなどのような利尿剤；塩酸ヒドララジン、ラウオルフ

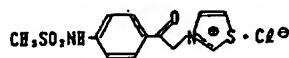
イアルカロイド、レシナミン、レセルビン、ノシル酸ジヒドロエルゴトキシン、塩酸ブラゾシン、塩酸クロニジン、塩酸グアンファシン、インデパミド、ラベタロール、カプトプリル、酢酸グアナベンズ、トリパミド、メチクラン、メチルドパ、硫酸グアナチジン、硫酸ベタニジンなどのような降圧剤；塩酸プロプラノロール、ビンドロール、酒石酸ノプロロールなどのようなβ-プロパカー；塩酸エフェドリンなどのような交感神経興奮剤、また前記のような各種抗不整脈剤などがあげられる。

本発明に用いる化合物一般式(1)の製剤例及び生物学的活性につき、以下に実施例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されない。以下に示す組成物の実施例は活性成分として本文中に記載の化合物の一つあるいは一般式(1)に含まれる他の医薬化合物の一つを用いている。

実施例 1

3-[2-[4-(ノタンスルホンアミノ)フェニル]-

2-オキシエチル]-チアゾールナトリウムクロリド



N-[4-(2-クロロ-1-オキシエチル)フェニル]ノタンスルホンアミド 2.48g(10mmol)、チアゾール 2.5g(29mmol)、アセトニトリル 60ml を混合し、11時間還流した。放冷後、結晶を濾取し減圧乾燥して表記化合物 3.98g(収率59%)を得た。

融点:183～187℃、

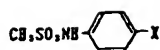
¹H-NMR(DMSO-d₆溶液、δppm):3.15(3H、s)、6.48(2H、bs)、7.44(2H、d、J=8Hz)、8.02(2H、d、J=8Hz)、8.42(1H、m)、8.56(1H、m)、10.34(1H、m)、10.72(1H、bs)。

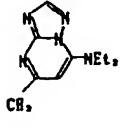
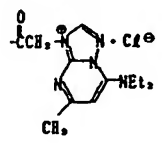

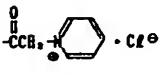

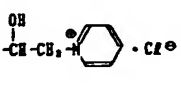
実施例 2～4

実施例1におけるチアゾールの代わりに表1中の原料アミンを用い(実施例2および3)、あるいはN-[4-(2-クロロ-1-オキシエチル)フェニル]ノタンスルホンアミドの代わりにN-[4-(2-ク

ロ-1-ヒドロキシエチル)フェニル]ノタンスルホンアミドを用い(実施例4)、同様にして表1の化合物を合成した。

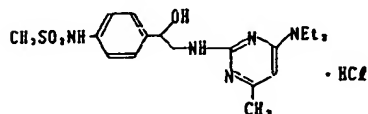
表1



実施例No.	原料アミン	X	mp(°C)	¹ H-NMRスペクトル(DMSO-d ₆ 溶液)
2			206~ 208	1.48(6H, t, J=7Hz), 3.06(3H, s), 3.10(3H, s), 4.02(4H, q, J=7Hz), 6.15(2H, s), 6.74(1H, s), 7.50 (2H, d, J=8Hz), 8.05(2H, d, J=8Hz), 9.70(1H, s), 10.60(1H, bs)
3			286~ 287	3.17(3H, s), 6.52(2H, bs), 7.45(2H, d, J=8Hz), 8.07(2H, d, J= 8Hz), 8.28(2H, t, J=7Hz), 8.75(1H, t, J=7Hz), 9.07(2H, d, J=7Hz)
4			238~ 239	3.42(3H, s), 4.6~5.2(3H, s), 6.30 (1H, s), 7.2(2H, d, J=8Hz), 7.50(2H, d, J=8Hz), 8.20(2H, t, J=7Hz), 8.67(1H, t, J=7Hz), 9.14(2H, d, J=7Hz)

実施例5

2-[2-[4-(ノタンスルホニルアミノ)フェニル]-
2-ヒドロキシエチル]アミノ-4-(N,N-ジエチ
ルアミノ)-6-メチルピリミジン塩酸塩



実施例2の化合物1.32g(2.9mmol)を水-ノ
タノール(1:1)80mlに溶かし、10%Pd-炭
素0.13gを加えて水素雰囲気下4kg/cm²の加
圧条件で70℃で8時間かくはんした。冷却後、
濾過によって固形物を除き、濾液を濃縮した。得
られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー(MeOH/CHCl₃=1/4で展開)で精製
後、クロロホルムから再結晶することによって表
記化合物0.10g(収率8%)を無色結晶として得
た。

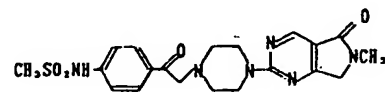
融点:225~227℃、

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃-CD₃OD溶液、

δ ppm):1.26(6H, t)、2.36(3H, s)、
3.00(3H, s)、3.60(6H, s)、4.90
(1H, dd, J=4および8Hz)、5.90(1H,
s)、7.24(2H, d, J=9Hz)、7.40(2
H, d, J=9Hz)、7.46(1H, s)。

参考例1

2-[4-[2-(4-ノタンスルホニルアミノ)フェニ
ル]-2-オキシエチル]-ピペラジノ-6-メチル-
5,6-ジヒドロ(7H)ピロロ[3,4-d]ピリミジ
ン

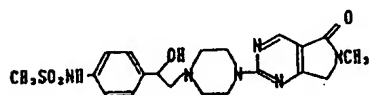


N-[4-(2-クロル-1-オキシエチル)フェニル]
ノタンスルホンアミド2.76g(11.1ミリモル)、
6-メチル-2-ピペラジノ-5-オキシ-5,6-ジヒ
ドロ(7H)ピロロ[3,4-d]ピリミジン2.59g
(11.1ミリモル)、炭酸カリウム1.54g(11.
1ミリモル)およびアセトニトリル40mlの混合
物を50℃で8時間撹拌を続けた。その後水、ク

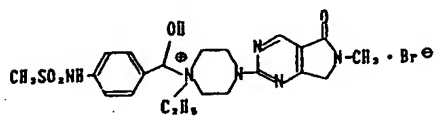
クロホルムで抽出した。クロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去すると、目的物3.5g(収率71%)を得た。

実施例6

2-[4-[2-(4-ノタンスルホニルアミノ)フェニル]-2-ヒドロキシエチル]ピペラジノ]-6-メチル-5,6-ジヒドロ(7H)ピロロ[3,4-d]ピリミジン



2-[4-[2-(4-ノタンスルホニルアミノ)フェニル]-2-オキシエチル]ピペラジノ]-6-メチル-5,6-ジヒドロ(7H)ピロロ[3,4-d]ピリミジン2.5g(5.7ミリモル)、塩化メチレン30mlの混合物に、2M-BH₃-Me₂S/THF溶液5ml(10ミリモル)を加えて、室温で30分間撹拌した後、還流下4時間撹拌を続けた。反応混合物を冷却しノタノール6mlを添加した。EtOH/HClでpH3にし、室温で2時間撹拌後、還流



2-[4-[2-(4-ノタンスルホニルアミノ)フェニル]-2-ヒドロキシエチル]ピペラジノ]-5,6-ジヒドロ(7H)ピロロ[3,4-d]ピリミジン0.39g(0.9ミリモル)、臭化エチル9g、アセトニトリル50mlの混合物を還流下140時間撹拌を続けた。その後減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより目的物0.1g(収率20%)を得た。

融点:175~180℃(分解)。

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆溶液、δ ppm): 1.40(3H, t, J=7Hz)、2.80(3H, s)、3.08(3H, s)、3.2~4.0(8H, m)、4.28(2H, m)、4.40(2H, s)、5.18(1H, t, J=7Hz)、7.10(2H, d, J=8Hz)、7.30(2H, d, J=8Hz)、8.20(1H, brs)、8.70(1H, s)、9.80(1H, brs)。

下1時間撹拌を続けた。その後減圧下溶媒を留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム溶液と塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより目的物0.4g(収率16%)を得た。融点:214~217℃。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃溶液、δ ppm): 2.56(4H, m)、2.76(2H, m)、3.00(3H, s)、3.15(3H, s)、4.02(4H, m)、4.23(2H, s)、4.79(1H, t, J=7Hz)、7.24(2H, d, J=8Hz)、7.40(2H, d, J=8Hz)、8.67(1H, s)。

実施例7

4-[6-メチル-5,6-ジヒドロ(7H)ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-1-[2-(4-ノタンスルホニルアミノ)フェニル]-2-ヒドロキシエチル]-1-エチルピペラジニウム-ブロミド

実施例8

活性成分10mgを含有する錠剤は以下のようにして製造される。

	錠剤当り
活性成分	10mg
トウモロコシデンプン	55mg
結晶セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン (10%水溶液として)	5mg
カルボキシノチルセルロース	
カルシウム	10mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg
タルク	1mg

合計120mg

活性成分、澱粉および結晶セルロースを80メッシュふるいを通し、完全に混合する。得られた粉末にポリビニルピロリドン溶液を混合し造粒した後、18メッシュのふるいを通す。このようにして製造した顆粒を50~60℃で乾燥し、再度18メッシュのふるいにより製粒する。前もつて

80ノツシユのふるいにかけておいたカルボキシノテルセルロースカルシウムおよびステアリン酸マグネシウムおよびタルクを顆粒に加え、混合した後、製錠機により各々120mgの重量の錠剤を製造する。

実施例9

活性成分100mgを含有する錠剤は以下のようにして製造される。

	錠剤当り
活性成分	100mg
トワモロコシデンプン	50mg
結晶セルロース	42mg
軟質無水ケイ酸	7mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
合計	200mg

上記成分を80ノツシユのふるいを通し、完全に混合する。得られた粉末を圧縮成形し、重量200mgの錠剤を製造する。

実施例10

活性成分50mgを含有するカプセル剤は以下の

は以下のようにして製造される。

	アンプル当り
活性成分	20mg
塩化ナトリウム	18mg
注射用蒸留水	適量
合計	2ml

実施例13

活性成分17.5mgを含有する粘着性貼付剤は以下のようにして製造される。

ポリアクリル酸アンモニウム10部を水60部に溶解する。一方グリセリンジグリシジルエーテル2部を水10部に加熱しつつ溶解する。更にもう一方でポリエチレングリコール(グレード400)10部、水10部、活性成分1部を攪拌溶解する。ついでポリアクリル酸アンモニウムの水溶液を攪拌しつつグリセリンジグリシジルエーテルの水溶液及びポリエチレングリコールの活性成分含有水溶液を添加混合した薬物含有含水ゲル用溶液を、柔軟性のあるプラスチックフィルムに活性成分が平方センチメートル当り0.5mgとなるよ

うにして製造される。

	カプセル当り
活性成分	50mg
トワモロコシデンプン	40mg
乳糖	5mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
合計	100mg

上記成分を混ぜ合せ、80ノツシユのふるいを通し、完全に混合する。得られた粉末を100mgずつカプセルに充填する。

実施例11

活性成分5mgを含有するバイアル入り用時溶解注射剤は以下のようにして製造される。

	バイアル当り
活性成分	5mg
マンニトール	50mg
用時、注射用蒸留水	1mlを用いて溶解し、使用する。

実施例12

活性成分20mgを含有するアンプル入り注射剤

うに塗布し、表面を剥離紙で覆い35平方センチメートルに切断し、製剤とした。

実施例14

活性成分10mgを含有する粘着性貼付剤は以下のようにして製造される。

ポリアクリル酸ナトリウム100部、グリセリン100部、水150部、トリエポキシプロピルイソシアヌレート0.2部、エタノール100部、ミリスチン酸イソプロピル25部、プロピレングリコール25部及び活性成分15部の混合水溶液を調製した。次にこの溶液をレーヨン不織布とポリエチレンフィルムとからなる複合フィルムの不織布面に100μm厚に塗布して薬剤含有の粘着剤層を形成した。この層中に含まれる放出補助物質(ミリスチン酸イソプロピルとプロピレングリコール)の含量は約20重量%であった。その後25℃で24時間架橋し、上記粘着剤界面に剥離フィルムを貼り合せ、更にこれを35平方センチメートルに切断し製剤とした。

本発明の一般式(1)の化合物の心臓への薬理効

果を検討した。雑種成犬の心臓を用いてin vitro、in vivoで一般式(1)の化合物の作用を試験した。麻酔犬の心臓を摘出し、37℃の恒温槽内に固定し、心臓標本を灌流する栄養液中に薬剤を加え、心筋活動電位持続時間(APD)および心筋活動電位の最大立ち上がり速度の抑制の有無を測定した。また麻酔犬を開胸し右心室に電極を縫いつけ電気刺激を行い、その後ペースメーカー活性を消滅させ、心室ペースング下に心室筋不応期(ERP)を薬剤の投与前後で測定した。

更に麻酔犬を開胸し、右心房に双極電極を縫着し、頸部両側迷走神経に刺激電極を装着し、心房振動をGoldbergerらの方法(A.L. Goldberger et al; International Journal of Cardiology, 13, 47 (1986))で発生させ、薬剤の細動消失効果調べた。また麻酔犬を開胸し左前下行枝を結紮し、90分後に血流で再開通させ頻拍を誘発しやすい心筋梗塞標本を作成した。同時に双極電極を結紮部位近傍の心室中隔に刺入して固定した。術後数日して、心室ペースング下に早

発刺激を加えて頻拍を誘発し、薬剤の頻拍消失効果調べた。

これらの試験から、一般式(1)の化合物は著明なAPDとERPの延長作用を有するクラスⅢタイプの抗不整脈剤として価値ある化合物であり、不整脈モデルで抗不整脈作用を発現することが示された。また一般式(1)の化合物のあるものは、クラスⅠタイプの抗不整脈剤が有する心筋活動電位の最大立ち上がり速度(\dot{V}_{max})の抑制作用も併わせ持つが、他の化合物はこの \dot{V}_{max} の抑制作用を持たない純粋なクラスⅢの抗不整脈剤としての特徴が確認された。また一般式(1)の化合物は、対照のクロフィリウムあるいはソタロールと比較して、同等以上のAPDとERPの延長作用を持つことがわかった。更に一般式(1)の化合物の毒性試験を行ったところ、その毒性は相対的に低く、安全域の広い、医薬として用いることがわかった。

実験例1 (APDに対する作用)

雑種成犬をベントバルビタール30mg/kg静脈内投与して麻酔後、心臓を摘出し、タイロード液

中で右室自由壁を切り出した。この右室内自由壁を37℃の恒温槽内に固定し、1Hzのフィールド刺激を行った。活動電位はガラス微小電極(10~20MΩ)をプルキンエ繊維に刺入し、増幅器を介して、オシロブラウン管上に描記させ、コンピューターを用いて波形解析を行った。APDは活動電位発生時から、75%再分極時までの時間(APD₇₅)を指標とした。薬剤は標本を灌流する栄養液(20ml)中に加え、20分間のインキュベーション後のAPDの変化を薬剤投与前値を100%として、%表示で薬剤の効果を示した。結果を表2に示す。

表2

化合物名	APD ₇₅ %		
	投与量(μg/ml)		
	1	2	3
300	3	5	11
600	6	8	—
クロフィリウム	—	—	15

実験例2 (ERPに対する作用)

雑種成犬を麻酔後、右側開胸し右心室に銀-塩化銀電極を縫いつけ、400 msecの刺激間隔、4 msecの持続時間、国産の2倍の電流で、電気刺激を行った。その後、洞動脈よりアルコールを少量動注してペースメーカー活性を消滅させ、心室ペースング下にERPを測定した。即ち刺激10回を1トレインとし、トレインの最初の刺激の反応が消失した時のトレインとトレインの間隔をERPとした。これら電気刺激には心臓刺激装置(ガイノディカル社製、DHM-226-3)を用い、プログラム刺激を行った。薬剤投与(静脈内(i.v.)あるいは十二指腸内(i.d.))前のERPを100%として、薬剤による不応期延長作用を%で表した。結果を表3に示す。

表 3

化合物名	ERP %			
	投与量 mg/kg i.v.			
	0.1	0.3	1	3
600	8	10	12	—
クロファイリウム	7.0± 1.3	15.2 ±2.4	22.4 ±1.6	—
ソタロール	1.7± 1.7	6.7± 0.9	8.7± 1.2	15.5 ±0.5

実験例 3 (心房細動モデル)

雑種成犬を麻酔後、右側開胸し右心房に刺激と記録のための双極電極(銀および銀-塩化銀電極)をそれぞれ縫着した。次に頸部の両側迷走神経を剥離後、切断し末梢端に刺激電極を装着した。心房細動は前記のGoldbergerらの方法で、両側迷走神経を刺激して心停止後、右心房に高頻度刺激を加えることにより発生させた。化合物(600)等は1~15 mg/kgのi.v.投与で連続しておこる細動を消失させることができた。

実験例 4 (急性毒性)

従って本発明の一般式(1)の化合物は、抗不整脈、虚血性心疾患、心筋梗塞、狭心症、心不全などの治療剤・予防剤として有用である。特に従来のクラスI~クラスIVに属する抗不整脈治療剤では、治療の困難であつた不整脈に、本発明の一般式(1)の化合物は好適に使用されうる。突然死を伴う心室性頻拍あるいは心室細動を含む心室性不整脈の患者、そのおそれのある患者などへの適応が可能であり、その有効性が期待される。

雄性ddY系5週令マウスを1群3~4匹用い、一般式(1)の化合物を生理食塩水に溶解するか又はメチルセルローズにけん濁して、経口(p.o.)あるいは腹腔内(i.p.)投与し、投与24時間後に毒性を判定した。結果を表4に示す。

表 4 急性毒性(LD₅₀)

化合物名	LD ₅₀ mg/kg p.o.
600	> 600
クロファイリウム	> 1,000

[発明の効果]

本発明の一般式(1)の化合物は、実験例1ないし3、表2および3に示すように、対照のクロファイリウム、ソタロールなどと同等以上の心臓の電気生理学的活性、抗不整脈活性を持つことが明らかにされた。また本発明の一般式(1)の化合物の、毒性も実験例4および表4に示すように一般に弱い。本発明の一般式(1)の化合物はこのように一般に活性が高くまた毒性が弱い、有用で安全性の高い薬剤と考えられる。

特許出願人 三井製薬工業株式会社

同 三井石油化学工業株式会社

代理人 弁理士 小田島 平 吉

(ほか1名)



第1頁の続き

⑨Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/495	ABN	7375-4C
31/505	ABQ	7375-4C
C 07 D 213/04		6971-4C
239/48		6529-4C
277/22		7431-4C
487/04	1 4 0	7430-4C
	1 4 6	7430-4C

⑫発 明 者 栗 屋 昭 神奈川県横浜市戸塚区矢部町1541番地
 ⑫発 明 者 中 野 卓 雄 神奈川県横浜市栄区上郷町2231番地の20